

日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日 2003年 4月18日  
Date of Application:

出願番号 特願2003-114508  
Application Number:  
[ST. 10/C]: [JP 2003-114508]

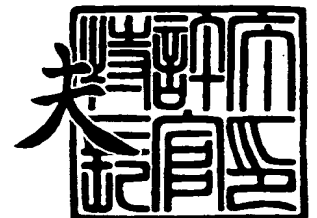
出願人 株式会社日立ハイテクノロジーズ  
Applicant(s):

U.S. Appln. Filed 4-13-04  
Inventor: A. Kandori et al  
Mattingly Stanger & Malor  
Docket NIT-420

2004年 3月10日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今井康夫



出証番号 出証特2004-3018797



【書類名】 特許願

【整理番号】 NT03P0336

【提出日】 平成15年 4月18日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 A61B 5/05

【発明者】

【住所又は居所】 東京都国分寺市東恋ヶ窪一丁目 2 8 0 番地 株式会社日立製作所 中央研究所内

【氏名】 神鳥 明彦

【発明者】

【住所又は居所】 東京都国分寺市東恋ヶ窪一丁目 2 8 0 番地 株式会社日立製作所 中央研究所内

【氏名】 塚田 啓二

【発明者】

【住所又は居所】 東京都国分寺市東恋ヶ窪一丁目 2 8 0 番地 株式会社日立製作所 中央研究所内

【氏名】 宮下 豪

【発明者】

【住所又は居所】 東京都国分寺市東恋ヶ窪一丁目 2 8 0 番地 株式会社日立製作所 中央研究所内

【氏名】 緒方 邦臣

【特許出願人】

【識別番号】 501387839

【氏名又は名称】 株式会社日立ハイテクノロジーズ

【代理人】

【識別番号】 100068504

【弁理士】

【氏名又は名称】 小川 勝男

【電話番号】 03-3661-0071

**【選任した代理人】****【識別番号】** 100086656**【弁理士】****【氏名又は名称】** 田中 恭助**【電話番号】** 03-3661-0071**【手数料の表示】****【予納台帳番号】** 081423**【納付金額】** 21,000円**【提出物件の目録】****【物件名】** 明細書 1**【物件名】** 図面 1**【物件名】** 要約書 1**【プルーフの要否】** 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 生体磁場計測装置

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

心臓から発生する磁場を検出する手段と、検出された前記磁場から電流ベクトルを算出する手段と、前記電流ベクトルの絶対値の時間変化に基づいて、心筋細胞の膜電位に対応する電位波形を算出する手段と、前記電位波形を表示する手段とを有することを特徴とする生体磁場計測装置。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の生体磁場計測装置において、複数の異なる計測点で前記磁場を検出し、前記複数の計測点で前記電流ベクトルを算出し、前記電流ベクトルの絶対値の時間変化に基づいて得られる前記電位波形を表示するよう構成したことを特徴とする生体磁場計測装置。

【請求項 3】

請求項 1 に記載の生体磁場計測装置において、前記電位波形を算出する手段では、前記電位波形は、心臓の脱分極の開始時刻から心臓の脱分極の終了時刻までの時間帯では、前記電流ベクトルの絶対値を加算して算出され、心臓の脱分極の終了後、心臓の再分極の終了時刻までの時間帯では、心臓の脱分極の終了時点における前記電位波形の値から、前記電流ベクトルの絶対値を減算して算出されることを特徴とする生体磁場計測装置。

【請求項 4】

請求項 1 に記載の生体磁場計測装置において、前記電位波形を表示する手段では、計測された前記磁場の波形と前記電位波形とが同時に表示されることを特徴とする生体磁場計測装置。

【請求項 5】

生体に接する面に平行な面を  $x$   $y$  面とし、前記  $x$   $y$  面に垂直な軸を  $z$  とするとき、複数の計測点 ( $x$ 、 $y$ ) において前記生体から発生する磁場の  $z$  方向の成分  $B_z$  を検出する複数の検出コイルと、検出された前記  $z$  方向の成分  $B_z$  の信号データを収集するデータ収集装置と、収集された前記信号データの演算処理を行な

う演算処理装置と、前記演算処理の結果を表示する表示装置とを有し、かつ、前記演算処理装置は、 $t = t_i$  ( $i = 0, 1, \dots, m$ ) を前記生体の心臓の脱分極に対応する時間帯とし、 $t = t_i$  ( $i = m+1, m+2, \dots, n$ ) を前記生体の心臓の再分極に対応する時間帯とする時、前記計測点 ( $x, y$ ) における時刻  $t = t_i$  ( $i = 0, 1, \dots, n$ ) での前記  $z$  方向の成分  $B_z$  から、電流ベクトル ( $I_x(t), I_y(t)$ ) 及び前記電流ベクトルの絶対値  $I_{xy}(t) = \sqrt{\{I_x(t)^2 + I_y(t)^2\}}$  を算出する第1の演算処理と、前記生体の心臓の脱分極に対応する時間帯での電位波形を、加算  $\Sigma$  の下限を、 $i = 0$  とし、加算  $\Sigma$  の上限を、 $i = 0, 1, \dots, m$  として、 $V(t_i) = \Sigma I_{xy}(t_i)$  により算出する第2の演算処理と、前記生体の心臓の脱分極に対応する時間帯の終了時点での前記電位波形  $V(t_m)$  の値を  $V_m$  とし、加算  $\Sigma$  の下限を、 $i = m+1$  とし、加算  $\Sigma$  の上限を、 $i = m+1, m+2, \dots, n$  として、前記生体の心臓の再分極に対応する時間帯での電位波形を、 $V(t_i) = V_m - \Sigma I_{xy}(t_i)$  により算出する第3の演算処理とを実行し、前記表示装置に、前記第2の演算処理と前記第3の演算処理により得られる、前記計測点 ( $x, y$ ) に対応する前記電位波形が表示されることを特徴とする生体磁場計測装置。

**【請求項6】**

請求項5に記載の生体磁場計測装置において、前記電位波形  $V$  を複数の前記計測点で算出することを特徴とする生体磁場計測装置。

**【請求項7】**

請求項6に記載の生体磁場計測装置において、前記表示装置に、計測された前記磁場の波形と前記電位波形  $V$  とが表示されることを特徴とする生体磁場計測装置。

**【請求項8】**

請求項6に記載の生体磁場計測装置において、前記表示装置に、前記電位波形  $V$  の等高線表示がなされることを特徴とする生体磁場計測装置。

**【請求項9】**

胸面に接する面に平行な面を  $xy$  面とし、前記  $xy$  面に垂直な軸を  $z$  とするとき、複数の計測点 ( $x, y$ ) において心臓から発生する磁場を検出し、検出され

た前記磁場から電流ベクトルを算出する生体磁場計測装置において、心臓の脱分極の開始時刻を  $t_0$ 、心臓の脱分極の終了時刻を  $t_m$ 、心臓の再分極の終了時刻を  $t_n$ 、時刻  $t_i$  における前記電流ベクトルの絶対値を  $I_{xy}(t_i)$  ( $i = 1, 2, \dots, n$ )、前記時刻  $t_0$  における電位波形を  $V(t_0) = 0$  とし、前記時刻  $t_0$  から前記時刻  $t_m$  まで時間帯の時刻  $t_i$  では、電位波形を、 $V(t_i) = V(t_{i-1}) + I_{xy}(t_i)$  により算出し、前記時刻  $t_m$  での電位波形の  $V(t_m)$  の値を  $V_m$  とし、前記時刻  $t_{m+1}$  における電位波形を、 $V(t_{m+1}) = V_m - I_{xy}(t_{m+1})$  により算出し、時刻  $t_{m+2}$  から時刻  $t_n$  までの時間帯の時刻  $t_i$  では、電位波形を、 $V(t_i) = V(t_{i-1}) - I_{xy}(t_i)$  により算出し、前記電位波形  $V(t_i)$  を前記計測点 ( $x, y$ ) について算出し、前記電位波形を表示することを特徴とする生体磁場計測装置。

【請求項 10】

請求項 9 に記載の生体磁場計測装置において、前記複数の計測点 ( $x, y$ ) に対応する前記電位波形が同時に表示されることを特徴とする生体磁場計測装置。

【請求項 11】

胸面に接する面に平行な面を  $xy$  面とし、前記  $xy$  面に垂直な軸を  $z$  とするとき、複数の計測点 ( $x, y$ ) において心臓から発生する磁場を検出し電流ベクトルを算出する生体磁場計測装置において、心臓の脱分極の開始時刻から心臓の脱分極の終了時刻までの時間帯では、前記電流ベクトルの絶対値を加算して電位波形を算出し、心臓の脱分極の終了後、心臓の再分極の終了時刻までの時間帯では、心臓の脱分極の終了時点における前記電位波形の値から、前記電流ベクトルの絶対値を減算していき、前記計測点 ( $x, y$ ) における前記電位波形を算出し、前記電位波形を表示することを特徴とする生体磁場計測装置。

【請求項 12】

心臓から発生する磁場を検出し電流ベクトルを算出する生体磁場計測装置において、前記電流ベクトルの絶対値の時間変化に基づいて得られる、心筋細胞の膜電位に対応する電位波形を表示する表示装置を有することを特徴とする生体磁場計測装置。

【請求項 13】

請求項 1 2 に記載の生体磁場計測装置において、複数の計測点で前記磁場を検出し、前記複数の計測点で前記電流ベクトルを算出し、前記電流ベクトルの絶対値の時間変化に基づいて得られる前記電位波形を前記表示装置に表示することを特徴とする生体磁場計測装置。

**【請求項 1 4】**

請求項 1 2 に記載の生体磁場計測装置において、前記電位波形は、心臓の脱分極の開始時刻から心臓の脱分極の終了時刻までの時間帯では、前記電流ベクトルの絶対値を加算して算出され、心臓の脱分極の終了後、心臓の再分極の終了時刻までの時間帯では、心臓の脱分極の終了時点における前記電位波形の値から、前記電流ベクトルの絶対値を減算して算出されることを特徴とする生体磁場計測装置。

**【請求項 1 5】**

請求項 1 2 に記載の生体磁場計測装置において、計測された前記磁場の波形と前記電位波形とが同時に前記表示装置に表示されることを特徴とする生体磁場計測装置。

**【請求項 1 6】**

胸面に接する面に平行な面を  $x$   $y$  面とし、前記  $x$   $y$  面に垂直な軸を  $z$  とするとき、複数の計測点 ( $x$ 、 $y$ ) において心臓から発生する磁場を検出し、検出された前記磁場から電流ベクトルを算出する生体磁場計測装置において、前記計測点 ( $x$ 、 $y$ ) における前記電流ベクトルの絶対値から算出される心筋細胞の膜電位に対応する電位波形を表示する表示装置とを有することを特徴とする生体磁場計測装置。

**【請求項 1 7】**

請求項 1 6 に記載の生体磁場計測装置において、前記表示装置に、前記計測点で計測された前記磁場の波形と前記電位波形とが同時に表示されることを特徴とする生体磁場計測装置。

**【発明の詳細な説明】**

**【0 0 0 1】**

**【発明の属する技術分野】**

本発明は、超伝導デバイスである S Q U I D (Superconducting Quantum Interference Device：超伝導量子干渉素子) 磁束計を用いて、心臓磁場、脳磁場等の微弱磁場を検出する生体磁場計測技術に関する。

#### 【 0 0 0 2 】

##### 【従来の技術】

心筋興奮により活動電位が発生することで心筋に見かけ上微弱な電流が生じ、この電流に伴って生体外部に微弱な磁場が発生する。この微弱な心臓からの磁場（以下、「心磁場」と略す）を、超伝導量子干渉素子（S Q U I D）と呼ばれる高感度な磁気センサーを用いて計測されている。心磁場は生体の導電率の影響が少ないため、波形歪を受けにくい特徴がある。そのため心磁場の計測結果から、心筋表面上の電流活動を画像化する試みが行われている。

#### 【 0 0 0 3 】

電流活動の画像化の試みの中で、生体面に対する垂直（z）成分の磁場（ $B_z$ ）から、 $I_x = dB_z / dy$ 、 $I_y = -dB_z / dx$ を計算し、仮想的な電流ベクトル  $I = (I_x, I_y)$  の分布を再構成する方法が提案されている（例えば、特許文献 1 を参照）。

#### 【 0 0 0 4 】

また、虚血部位の判別方法として、上記の仮想的な電流ベクトル  $I$  の絶対値の所定の時間区画帯での総和を計算する手法が提案されている（例えば、特許文献 2、特許文献 3 を参照）。この所定の時間区画帯での総和の値のマッピングによって虚血部位が推定される。

#### 【 0 0 0 5 】

他侵襲のある方法としては、直接心筋膜電位を計測する方法として、心内マッピング法がある。心内マッピング法では、カテーテルの先に複数個の電位計測用電極を装着し、直接心臓の内部表面に接触させて心筋の膜電位を計測する方法である。

#### 【 0 0 0 6 】

##### 【特許文献 1】

特開平 1 0 - 2 4 8 8 2 1 号公報



## 【特許文献 2】

特開平 10-305019 号公報

## 【特許文献 3】

特開平 11-151221 号公報

## 【0007】

## 【発明が解決しようとする課題】

上記の従来技術では、所定の時刻での電流ベクトルの分布や電流ベクトルの絶対値の総和により電流量を計算できるが、心筋の膜電位に対応する波形を計算できなかった。また、従来の心内マッピング法は、X線投射下でカテーテルを体内に挿入する方法であり、患者に負担の大きな検査であった。

## 【0008】

本発明の目的は、非侵襲に心筋細胞の膜電位に対応する電位波形を取得できる生体磁場計測技術を提供することにある。

## 【0009】

## 【課題を解決するための手段】

上記目的を達成するために、本発明の生体磁場計測装置では、生体面に接する面に平行な面を  $xy$  面とし、 $xy$  面に垂直な軸を  $z$  とするとき、心臓から発生する磁場を超伝導量子干渉素子を具備する複数の磁束計により検出する。超伝導量子干渉素子は、磁束計動作回路により駆動され、磁束計動作回路の出力データ（信号データ）は、データ収集装置により収集される。収集された前記の出力データ（信号データ）に対して演算処理装置により演算処理が実行される。演算処理の結果は表示装置に表示される。

## 【0010】

検出された生体面に対する垂直（ $z$ ）成分の磁場（ $B_z(x, y)$ ）から、 $I_x = dB_z/dy$ 、 $I_y = -dB_z/dx$  が計算され、仮想的な電流ベクトル  $I = (I_x, I_y)$  が計算される。電流ベクトルの絶対値は  $I_{xy}(t) = \sqrt{\{I_x(t)\}^2 + \{I_y(t)\}^2}$  により算出する。

## 【0011】

心臓の脱分極（QRS 波が出現する時間帯）の開始時刻  $t_0$  における電位波形

を  $V(t_0) = 0$  とし ( $I_{xy}(t_0) = \text{ゼロとする}$ )、再分極の終了時刻を  $t_n$  とし、 $t_0$  から心臓の脱分極が終了する  $t_m$  までの時間帯の時刻  $t_i$  ( $i = 0, 1, \dots, m$ ) では、 $V(t_i) = V(t_{i-1}) + I_{xy}(t_i)$  により電位波形を算出する。ここで、脱分極の終了時刻  $t_m$  での電位波形の  $V(t_m)$  の値を  $V_m$  とする。

#### 【0012】

心臓の再分極 (ST-T 波が出現する時間帯) の開始時刻  $t_{m+1}$  における電位波形を  $V(t_{m+1}) = V_m - I_{xy}(t_{m+1})$  により算出する。再分極の時間帯の時刻  $t_{m+2}$  から再分極の終了時刻  $t_n$  までの時間帯の時刻  $t_i$  ( $i = m+2, m+3, \dots, n$ ) では、 $V(t_i) = V(t_{i-1}) - I_{xy}(t_i)$  により算出する。

#### 【0013】

仮想的な電流ベクトル  $I$  を得る方法は、 $I_x = dB_z / dy$ 、 $I_y = -dB_z / dx$  の計算に限定されることなく、リードフィールド行列を用いた逆問題解法によって計算された電流ベクトルや最小ノルム法を用いた電流ベクトルなどを使用してもよい。

#### 【0014】

より具体的には、演算処理装置は、以下の第1から第3の演算処理を実行する。

#### 【0015】

第1の演算処理では、 $t = t_i$  ( $i = 0, 1, \dots, m$ ) を生体の心臓の脱分極に対応する時間帯とし、 $t = t_i$  ( $i = m+1, m+2, \dots, n$ ) を生体の心臓の再分極に対応する時間帯とする時、計測点 ( $x, y$ ) において時刻  $t$  での  $z$  方向の成分  $B_z$  から、時刻  $t$  における電流ベクトル ( $I_x(t)$ 、 $I_y(t)$ ) 及び電流ベクトルの絶対値 ( $I_{xy}(t) = \sqrt{\{I_x(t)\}^2 + \{I_y(t)\}^2}$ ) を、時刻  $t_i$  ( $i = 0, 1, \dots, n$ ) において算出する。

#### 【0016】

第2の演算処理では、生体の心臓の脱分極に対応する時間帯で、加算  $\Sigma$  の下限を、 $i = 0$  とし、加算  $\Sigma$  の上限を、 $i = 0, 1, \dots, m$  として、時刻  $t = t_i$  ( $i = 0, 1, \dots, m$ ) における電位波形を、 $V(t_i) = \Sigma I_{xy}(t_i)$  により

算出する。

#### 【0017】

第3の演算処理では、生体の心臓の脱分極に対応する時間帯の終了時点での電位波形  $V(t_m)$  の値を  $V_m$  とし、加算  $\Sigma$  の下限を、 $i = m + 1$  とし、加算  $\Sigma$  の上限を、 $i = m + 1, m + 2, \dots, n$  とし、生体の心臓の再分極に対応する時間帯で、時刻  $t = t_i$  ( $i = m + 1, m + 2, \dots, n$ ) における電位波形を、 $V(t_i) = V_m - \Sigma I_{xy}(t_i)$  により算出する。

#### 【0018】

第2の演算処理と第3の演算処理により得られた、時刻  $t = t_i$  ( $i = 0, 1, \dots, n$ )、計測点  $(x, y)$  における電位波形  $V(x, y, t)$  は、表示装置に表示される。また、演算処理装置は、電位波形  $V(x, y, t)$  を複数の計測点  $(x, y)$  で算出する。複数の計測点  $(x, y)$  で算出された電位波形  $V(x, y, t)$  の等電位点を結ぶ等電位図を等高線で表示する。さらに、計測された磁場の波形と電位波形  $V(x, y, t)$  とが表示装置に表示される。

#### 【0019】

本発明の生体磁場計測装置及びデータ処理方法によれば、心臓の各部位に対応した膜電位の波形を取得できるため、QT延長症候群などの心筋の膜電位異常に関する情報を無侵襲に取得できる。

#### 【0020】

##### 【発明の実施の形態】

本発明の実施例の生体磁場計測装置では、胸面に接する面に平行な面を  $xy$  面とし、 $(x, y)$  面に垂直な軸を  $z$  とするとき、複数の計測点  $(x, y)$  において心臓から発生する磁場から電流ベクトル及び電流ベクトルの絶対値を算出する生体磁場計測装置において、心臓の脱分極の開始時刻から心臓の脱分極の終了時刻までの時間帯における電流ベクトルと、心臓の脱分極の終了後から心臓の再分極の終了時刻までの時間帯における電流ベクトルの絶対値に基づいて、複数の計測点  $(x, y)$  における電位波形を算出して、心臓の早期後脱分極に関する情報を検出する。

#### 【0021】

心臓の脱分極の開始時刻から心臓の脱分極の終了時刻までの時間帯では、電流ベクトルの絶対値を加算して電位波形を算出し、心臓の脱分極の終了後、心臓の再分極の終了時刻までの時間帯では、心臓の脱分極の終了時点における電位波形の値から、電流ベクトルの絶対値を減算していき、複数の計測点（ $x$ 、 $y$ ）における電位波形を算出する。

### 【0022】

より詳細に説明すると、心臓の脱分極の開始時刻を  $t_0$ 、心臓の脱分極の終了時刻を  $t_m$ 、心臓の再分極の終了時刻を  $t_n$ 、時刻  $t_i$  における電流ベクトルの絶対値を  $I_{xy}(t_i)$ 、時刻  $t_0$  における電位波形を  $V(t_0) = 0$  とし、時刻  $t_0$  から時刻  $t_m$  まで時間帯の時刻  $t_i$  では、電位波形を、 $V(t_i) = V(t_{i-1}) + I_{xy}(t_i)$  により算出し、時刻  $t_m$  での電位波形の  $V(t_m)$  の値を  $V_m$  とし、時刻  $t_{m+1}$  における電位波形を  $V(t_{m+1}) = V_m - I_{xy}(t_{m+1})$  により算出し、時刻  $t_{m+2}$  から時刻  $t_n$  までの時間帯の時刻  $t_i$  では、電位波形が、 $V(t_i) = V(t_{i-1}) - I_{xy}(t_i)$  により算出される。電位波形  $V(t_i)$  は各計測点（ $x$ 、 $y$ ）において算出される。複数の計測点（ $x$ 、 $y$ ）で算出された電位波形  $V(x, y, t)$  から早期後脱分極に関する情報を検出することができる。このようにして算出された心臓の各部位に対応した電位波形  $V(x, y, t_i)$  が表示装置に表示される。

### 【0023】

本発明の生体磁場計測装置におけるデータ処理方法では、生体に接する面に平行な面を  $xy$  面とし、（ $x$ 、 $y$ ）面に垂直な軸を  $z$  とするとき、生体から発生する磁場の  $z$  方向の成分  $B_z$  を検出する複数の検出コイルと、検出された  $z$  方向の成分  $B_z$  の信号データを収集するデータ収集装置とを具備する生体磁場計測装置において、前記の信号データが収集された後に実行されるデータ処理方法であり、心臓の脱分極の開始時刻から心臓の脱分極の終了時刻までの時間帯では、電流ベクトルの絶対値を加算して電位波形を算出し、心臓の脱分極の終了後、心臓の再分極の終了時刻までの時間帯では、心臓の脱分極の終了時点における電位波形の値から、電流ベクトルの絶対値を減算していき、複数の計測点（ $x$ 、 $y$ ）における電位波形を算出する。

## 【0024】

より詳細に説明すると、心臓の脱分極の開始時刻を  $t_0$ 、心臓の脱分極の終了時刻を  $t_m$ 、心臓の再分極の終了時刻を  $t_n$ 、時刻  $t_i$  における電流ベクトルの絶対値を  $I_{xy}(t_i)$  ( $i = 1, 2, \dots, n$ )、時刻  $t_0$  における電位波形を  $V(t_0) = 0$  とし、時刻  $t_0$  から時刻  $t_m$  まで時間帯の時刻  $t_i$  では、電位波形を、 $V(t_i) = V(t_{i-1}) + I_{xy}(t_i)$  により算出し、時刻  $t_m$  での電位波形の  $V(t_m)$  の値を  $V_m$  とし、時刻  $t_{m+1}$  における電位波形を、 $V(t_{m+1}) = V_m - I_{xy}(t_{m+1})$  により算出し、時刻  $t_{m+2}$  から時刻  $t_n$  までの時間帯の時刻  $t_i$  では、電位波形を、 $V(t_i) = V(t_{i-1}) - I_{xy}(t_i)$  により算出し、電位波形  $V(t_i)$  を各計測点 ( $x, y$ ) について算出する。

## 【0025】

以下、本発明の実施例を図に基づいて詳細に説明する。

## 【0026】

図1は、本発明の一実施例になる生体磁場計測装置の構成例を示す図である。磁気シールドルーム1の内部には、生体が搭載されるベッド7と、SQUIDセンサーを超伝導状態に保持するための冷媒（液体ヘリウムまたは液体窒素）を貯蔵するクライオスタット2と、クライオスタット2の位置を固定するためのガントリー3とが配置されている。SQUIDセンサーは、磁気シールドルーム1の外部に配置される駆動回路4によって磁束計として動作し、磁束計の出力はアンプフィルター・ユニット5を通り、コンピューター6に内臓されるアナログデジタル変換回路によってデジタルデータに変換されコンピューター6に格納される。

## 【0027】

図2は、図1のクライオスタット2の内部に配置される検出コイル8の配列の例を示す図である。検出コイル8とSQUIDセンサーは一体で構成され、図2に示す例では、SQUIDセンサと一体で構成された検出コイル8-1～8-64は、 $8 \times 8$ のマトリックス状に64本配置されている。マトリックス状の配置をすることで、本発明の電流ベクトルの計算を容易にしている（詳細は後述する）。しかし、電流ベクトルの計算法は、最小ノルム法やリードフィールドの逆行

列を計算する方法などがあるため、必ずしも図2のような配置にする必要はない。

#### 【0028】

図3は、図1の生体磁場計測装置により、I型QT延長症候群の患者の心臓について、計測された磁場波形（以下、「心磁場波形」という）の例を示す図である。図3の上段の図は、図2に示した検出コイル8-1～8-64の各位置（チャンネル）に対応する磁場波形を示すグリッドマップ9を示している。図3の下段の図は、特徴的な磁場波形が出現している4か所の位置のグリッドマップの拡大図10を示している。拡大図10から、4か所の位置（チャンネル）の検出コイルの下部において、2層性（ノッチ型）の特徴的な波形が出現していることがわかる。なお、図3において、横軸に示す両矢印線は時間幅1secを示し、縦軸に示す両矢印線は40pTを示している。

#### 【0029】

図4は、本発明の実施例で用いる磁場のz成分（ $B_z(x, y)$ ）から電流ベクトルを作成する手順を示す図である。図4の上段の図は、図3に示した64チャンネルの心磁場波形（グリッドマップ9）を1つのトレース上に重ね合わせて表示した、磁場波形の重ね合わせ波形11を示している。

#### 【0030】

電流ベクトル  $I_n(x, y)$  の分布図15の観測時刻12の  $B_z(x, y)$  の磁場分布13を用いて、電流ベクトル  $I_n$  の計算14は、 $I_x = dB_z/dy$ 、 $I_y = -dB_z/dx$  により行なわれる。これにより、矢印をもつ直線で方向と大きさを示す電流ベクトル  $I_n(x, y)$  の分布図15が得られる。電流ベクトル  $I_n$  の分布図15は実際のI型QT延長症候群の患者に関するデータを示しており、心磁場の測定面の下部に異常電流（図中、黒い部分）が発生していることが分かる。図4において、横軸に示す両矢印線は時間幅1secを示し、縦軸に示す両矢印線は50pTを示している。

#### 【0031】

電流ベクトルの計算法は、最小ノルム法やリードフィールドの逆行列を計算する方法などを用いて計算してもよい。

## 【0032】

図5は、本発明の実施例において、膜イオン電流と心室筋の膜電位と心電図の関係を示す図である。心筋細胞の内外でイオン濃度の分布が異なる。細胞膜があるイオンに対して選択的に透過性が亢進すると、イオンは電気化学的な電位勾配に従って細胞内へ流入または流出される。この時の細胞膜を流出入するイオンを、電流として考えることができこれを膜イオン電流と呼ぶ。また、膜イオン電流の出入り口をイオンチャンネルと呼ぶ。図5では、代表的な膜イオン電流を示している。

## 【0033】

脱分極の時間帯Aでは、大きな電流量の内向き電流（細胞膜外から細胞内への流入電流）16が短時間に細胞内に流入する。この内向き電流16の代表的なものに $\text{Na}^+$ 電流（ $I_{\text{Na}}$ ）がある。その後、心筋はプラトー相（不活性時間帯）Bに入り、この間は顕著な膜イオン電流の動きはない。最後に、再分極の時間帯Cに入り、外向き電流（細胞膜内から細胞外への流出電流）17がゆっくり細胞内から流出していく。外向き電流17の代表的な膜イオン電流として $\text{K}^+$ 電流（ $I_{\text{K}}$ ）がある。もちろん内向き電流16と外向き電流17には多くのイオンが関与していることがわかってきており、図5で示した膜イオン電流は極めて単純に示した模式図であることは言うまでもない。

## 【0034】

膜イオン電流（16、17）の細胞からの流出入により心室筋の活動膜電位18が形成される。心室筋の活動膜電位18が本発明で合成を行う波形である。

## 【0035】

図5の下段に、最終的に心室筋の活動膜電位18の総合的な電気活動により生体表面の電位と計測される心電図波形19を示す。心電図波形の形成は、心筋細胞の内膜側の活動膜電位と外膜側の活動膜電位の差動電位、または隣接する心筋細胞の活動膜電位間の差動電位（興奮伝播）によって生じると考えられている。その結果、心電図波形19では、脱分極の時間帯AでQRS波形が出現し、再分極の時間帯CでT波が出現する。

## 【0036】

図6は、本発明の実施例において、隣接する心筋細胞の興奮伝播に関するメカニズムを説明する等価回路図である。

#### 【0037】

図6では3次元的な心筋組織を2次元的な伝播モデルとして、3つの心筋細胞20-1、20-2、20-3で表している。ここでは脱分極時の興奮伝播のみを説明する。左方向から心臓の刺激伝導系から伝わってきた電気信号が $V_0$ に伝わってくると、心筋細胞20-1内部の $V_0$ が閾値(およそ、 $-60\text{ mV} \sim -70\text{ mV}$ )を越えるとイオンチャンネル21-1のスイッチが開き、抵抗 $r_{m1}$ と容量 $C_{m1}$ の並列回路を通して、膜イオン電流 $i_{m1}$ が内向き電流として流れ始める。この膜イオン電流 $i_{m1}$ が流れることにより、 $V_0$ に心筋細胞20-1固有の膜電位が生じる。

#### 【0038】

続いて、心筋細胞同士を結合しているギャップ結合部22-aにも結合抵抗 $r_{i12}$ を通して電流 $i_{i12}$ が流れ、心筋細胞20-2の内部の $V_1$ に膜電位が発生する。心筋細胞20-1と同様に $V_1$ が閾値(およそ、 $-60\text{ mV} \sim -70\text{ mV}$ )を越えるとイオンチャンネル21-2のスイッチが開き、抵抗 $r_{m2}$ と容量 $C_{m2}$ の並列回路を通して、膜イオン電流 $i_{m2}$ が内向き電流として流れ始める。膜イオン電流 $i_{m2}$ によって、 $V_1$ に心筋細胞20-2固有の膜電位が発生する。

#### 【0039】

続いて、心筋細胞同士を結合しているギャップ結合部22-bにも結合抵抗 $r_{i23}$ を通して電流 $i_{i23}$ が流れ、心筋細胞20-3の内部の $V_2$ に膜電位が発生する。以下、興奮は隣接する心筋細胞へと伝播される。ここで、心磁場で捉えられる信号は、この伝播信号と考えられる電流 $i_{i12}$ 、 $i_{i23}$ などであると仮定する。

#### 【0040】

この仮定の下では、ある時刻の心筋内の電流は、 $i_{i12} = (V_1 - V_0) / r_{i12}$ 、 $i_{i23} = (V_2 - V_1) / r_{i23}$ と考えられ、細胞間の電位差を反映したものと考えられる。そのため各心筋細胞の膜電位を計算するためには、細胞興奮が生じていない時刻における膜電位をゼロにし、順次生じる心筋の電気興奮に合わせて電流量の総和を計算する必要がある。この電流量の総和によって膜電位に対応する



電位が計算できると考えられる。以上の説明では、脱分極時の計算のため、膜電位の計算法として電流量の総和を考えたが、外向き電流（脱分極時の内向き電流と反対方向）となる再分極時には電流の総和から減算していく方法を行う（詳細は、図7、図8により説明する）。

#### 【0041】

図7は、本発明の実施例において、心筋膜の電位波形を取得する手法を模式的に示す図である。図7では、図6で述べた膜電位の計算の模式図を示している。図6では、ある心磁場の測定位置（チャンネル）での電流ベクトルが計算されていることを前提としている。心磁場波形23の脱分極の時間帯（QRS波形）Aでは、取得された膜電位波形の拡大図25に示すように、電流ベクトルの絶対値を加算していく。即ち、+方向に電流ベクトルの絶対値を加算して合成値を得る。

#### 【0042】

不活性時間帯Bから始まり再分極の時間帯Cの終了までの時刻では、脱分極の時間帯（QRS波形）Aの終了時の最大値26から、電流ベクトルの絶対値を減算していく。即ち、電流ベクトルの絶対値を減算（-方向で加算）していく。その結果、膜電位波形24が得られる。

#### 【0043】

図8は、本発明の実施例において、心筋膜の電位波形を取得する計算手順を説明する図である。

#### 【0044】

以下の説明では、 $t = t_i$  ( $i = 0, 1, \dots, m$ ) を生体の心臓の脱分極に対応する時間帯とし、 $t = t_i$  ( $i = m+1, m+2, \dots, n$ ) を、不活性時間帯Bを含み心臓の再分極の終了するまでの時間帯に時刻とする。

#### 【0045】

時刻  $t = t_i$  ( $i = 0, 1, \dots, n$ ) で計測された磁場から、電流ベクトル ( $I_x(t)$ 、 $I_y(t)$ ) と、電流ベクトルの絶対値 ( $I_{xy}(t) = \sqrt{\{I_x(t)\}^2 + \{I_y(t)\}^2}$ ) とを計算する（電流ベクトルの絶対値を計算する処理33）。

## 【 0 0 4 6 】

心臓の脱分極の時間帯では、電流ベクトルの絶対値を加算していく。心臓の脱分極に対応する時間帯では、加算 $\Sigma$ の下限を、 $i = 0$ とし、加算 $\Sigma$ の上限を、 $i = 0、1、\dots、m$ として、時刻  $t = t_i$  ( $i = 0、1、\dots、m$ ) における電位波形を、 $V(t_i) = \Sigma I_{xy}(t_i)$  により計算する。ここで、ギャップ結合部の結合抵抗は 1 として考えている。

## 【 0 0 4 7 】

詳細に説明すると、 $V(t_0) = I_{xy}(t_0)$  ;  $V(t_1) = I_{xy}(t_0) + I_{xy}(t_1)$  ;  $V(t_2) = I_{xy}(t_0) + I_{xy}(t_1) + I_{xy}(t_2)$  ;  $\dots$  ;  $V(t_m) = I_{xy}(t_0) + I_{xy}(t_1) + \dots + I_{xy}(t_m) = V_m$  を算出する (電位波形  $V$  を計算する第 1 の手順 3 4) 。 $V_m$  は心臓の脱分極に対応する時間帯の終了時点での電位波形の最大値 2 6 である。

## 【 0 0 4 8 】

不活性時間帯 B から始まり再分極の時間帯 C の終了までの時間帯の時刻では、脱分極の時間帯 (QRS 波形) A の終了時の最大値 2 6 から、電流ベクトルの絶対値を減算していく。加算 $\Sigma$ の下限を、 $i = m + 1$  とし、加算 $\Sigma$ の上限を、 $i = m + 1、m + 2、\dots、n$  として、電流ベクトルの絶対値を減算して、時刻  $t = t_i$  ( $i = m + 1、m + 2、\dots、n$ ) における電位波形を、 $V(t_i) = V_m - \Sigma I_{xy}(t_i)$  により計算する。

## 【 0 0 4 9 】

詳細に説明すると、 $V(t_{m+1}) = V_m - I_{xy}(t_{m+1})$  ;  $V(t_{m+2}) = V_m - I_{xy}(t_{m+1}) - I_{xy}(t_{m+2})$  ;  $\dots$  ;  $V(t_n) = V_m - I_{xy}(t_{m+1}) - I_{xy}(t_{m+2}) - \dots - I_{xy}(t_n)$  を算出する (電位波形  $V$  を計算する第 2 の手順 3 5) 。

## 【 0 0 5 0 】

第 2 の手順 3 5 の結果は表示処理 3 6 によって、電位波形  $V$  の波形表示 (図 9 の下段)、グリッドマップ表示 (図 9 の上段)、電位波形  $V$  の等電位点を結ぶ等電位図の等高線表示が行われ、検査者にとり理解しやすい表示として診断のためのデータが提供される。なお、等高線表示に関するデータを省略している。

**【0051】**

図9は、図3の心磁場波形から取得された心筋膜の電位波形を示す図である。図9は、実際に測定された図3に示したI型QT延長症候群の患者のデータを用いて計算された64チャンネルに関する膜電位波形27を表示している。特に膜電位波形27が特徴的なパターンを示していた部位の膜電位波形を拡大図28として示している。特徴的なパターンを示す膜電位波形はほぼ右心室に対応する部位に出現している。

**【0052】**

図10は、本発明の実施例において、図3の磁場波形（心磁場波形）を計測した同じ患者（I型QT延長症候群の患者である）の右室壁で計測された心臓内カテーテル検査による1チャンネルの心筋電位の測定結果29と、心磁場波形の重ね合わせ図30と、取得された膜電位波形31（図9で拡大図で示した右室での電位波形）とを同時に1枚のトレース上に示している。横軸の時刻はRR間隔を1とする規格化されたQTcで示している。1個または複数個の心磁場波形と、1個または複数個の心膜電位波形を同時に同じスライド上に表示することにより、心磁場波形と心膜電位波形との関係を理解することが容易となる。

**【0053】**

心筋電位の測定結果29を見ると早期後脱分極（early after depolarization; EAD）32がおきている時刻で、算出成された膜電位波形31でもコブが確認できる。このように、心筋電位の測定結果29と算出された膜電位波形31とがよく一致し、測定場所も同じ右室であることがわかり、本発明の実施例による心筋の膜電位波形の計算方法の有効性が理解できる。本発明によれば、心臓内カテーテル検査を行なうことなく、心筋の膜電位異常に関する情報を無侵襲に得ることができる。

**【0054】****【発明の効果】**

本発明によれば、心臓の各部位に対応した膜電位波形を算出でき、心筋の膜電位異常に関する情報を無侵襲に取得できる。

**【図面の簡単な説明】**

**【図 1】**

本発明の一実施例になる生体磁場計測装置の構成例を示す図。

**【図 2】**

図 1 のクライオスタットの内部に配置される検出コイルの配列の例を示す図。

**【図 3】**

図 1 の生体磁場計測装置により計測された心磁場の一例を示す図。

**【図 4】**

本発明の電流ベクトルの計算手法を示す図。

**【図 5】**

本発明の実施例において、膜イオン電流と心室筋の膜電位と心電図の関係を示す図。

**【図 6】**

本発明の実施例において、隣接する心筋細胞の興奮伝播に関するメカニズムを説明する等価回路図。

**【図 7】**

本発明の実施例において、心筋膜の電位波形を算出する手法の一例を模式的に示す図。

**【図 8】**

本発明の実施例において、心筋膜の電位波形を算出する計算手順の一例を説明する図。

**【図 9】**

図 3 の心磁場波形から算出された心筋膜の電位波形の一例を示す図。

**【図 10】**

本発明の実施例において、I 型 Q T 延長症候群の患者の右室壁で計測された、心臓内カテーテル検査による心筋電位の測定結果（上段）と、心磁場波形の重ね合わせ図（中段）と、算出された膜電位波形（下段）とを比較して示す図。

**【符号の説明】**

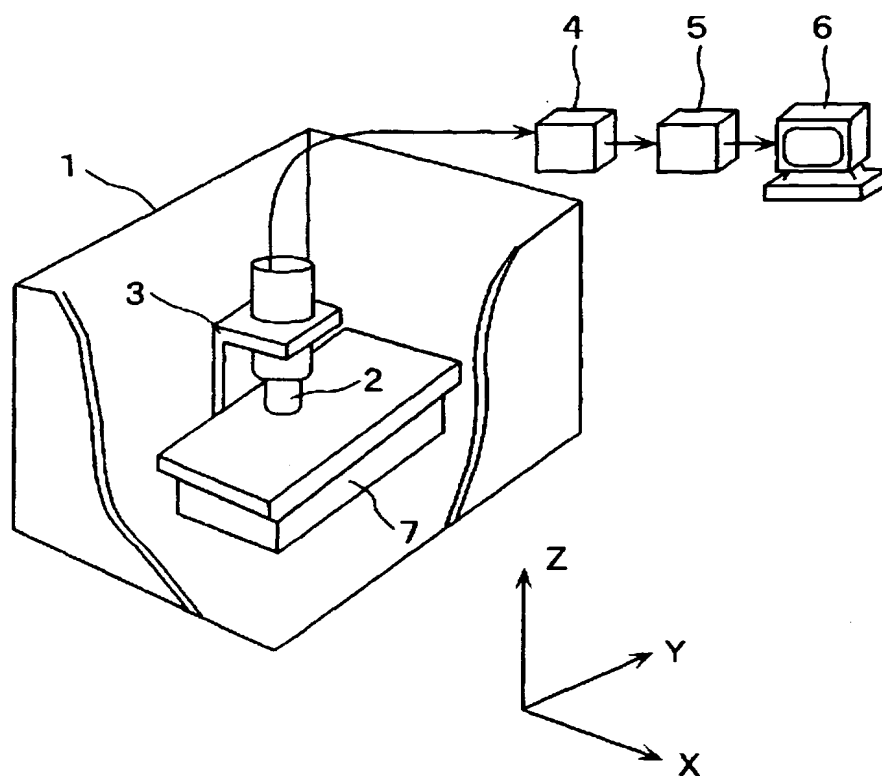
1…磁気シールドルーム、2…クライオスタット、3…ガントリー、4…駆動回路、5…アンプフィルター・ユニット、6…コンピューター、7…ベッド、検

出コイル 8-1 ~ 8-6 4...検出コイル、9...磁場波形のグリッドマップ、10...グリッドマップの拡大図。11...磁場波形の重ね合わせ波形、12...観測時刻、13... $B_z$ の磁場分布、14...電流ベクトルの計算、15...電流ベクトルの分布図、16...内向き電流、17...外向き電流、18...心室筋の活動膜電位、19...心電図波形、20-1、20-2、20-3...心筋細胞、21-1、21-2、21-3...イオンチャンネル、22-a、22-b...ギャップ接合部、23...心磁場波形、24...算出された膜電位波形、25...算出された膜電位波形の拡大波形、26...脱分極の時間帯の終了時での最大値、27...算出された膜電位波形、28...特徴的なパターンを示していた部位の膜電位波形の拡大図、29...心臓内カテーテルによる心筋電位の計測結果、30...心磁場重ね合わせ波形、31...算出された膜電位波形、32...早期後脱分極、33...電流ベクトルの絶対値を計算する処理、34...電位波形を計算する第1の手順、35...電位波形を計算する第2の手順、36...表示処理、A...脱分極の時間帯、B...プラトー相、C...再分極の時間帯。

【書類名】 図面

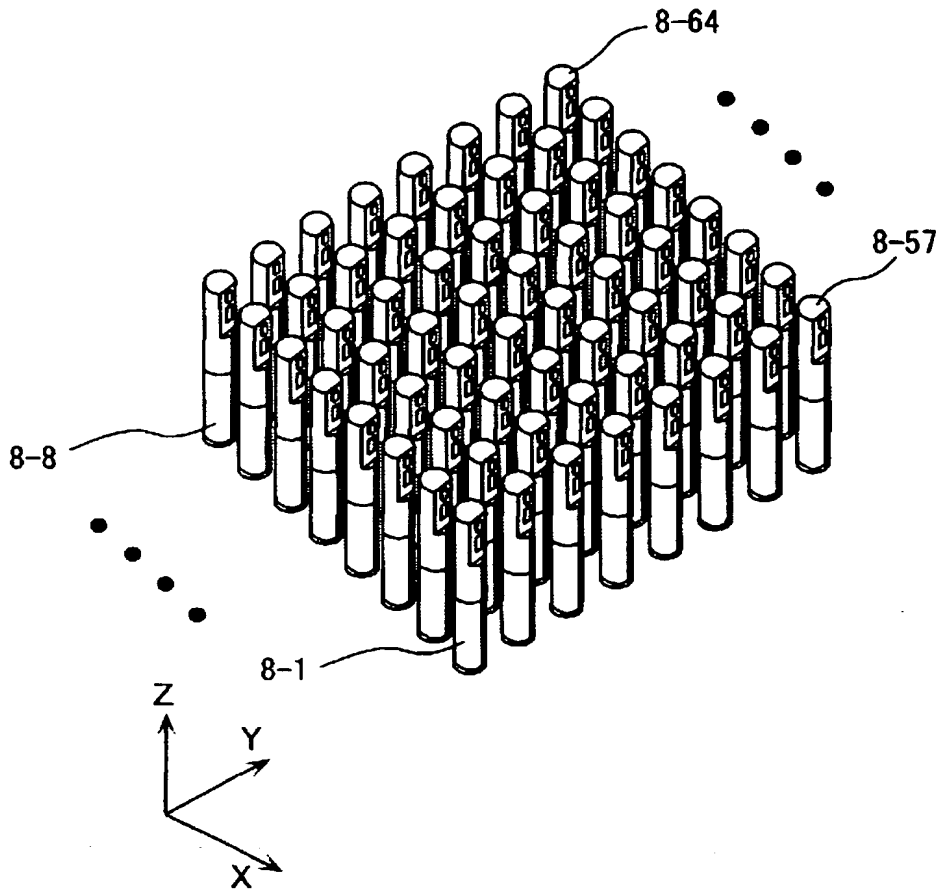
【図 1】

図 1



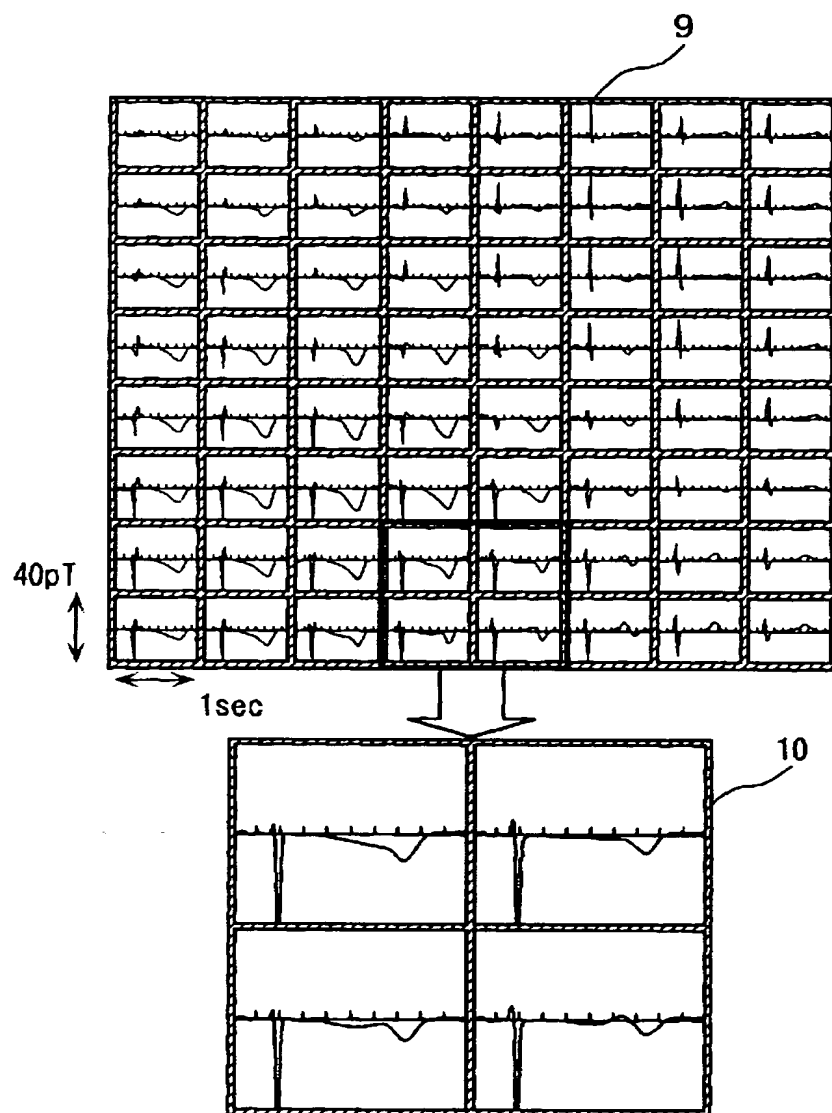
【図 2】

図 2



【図 3】

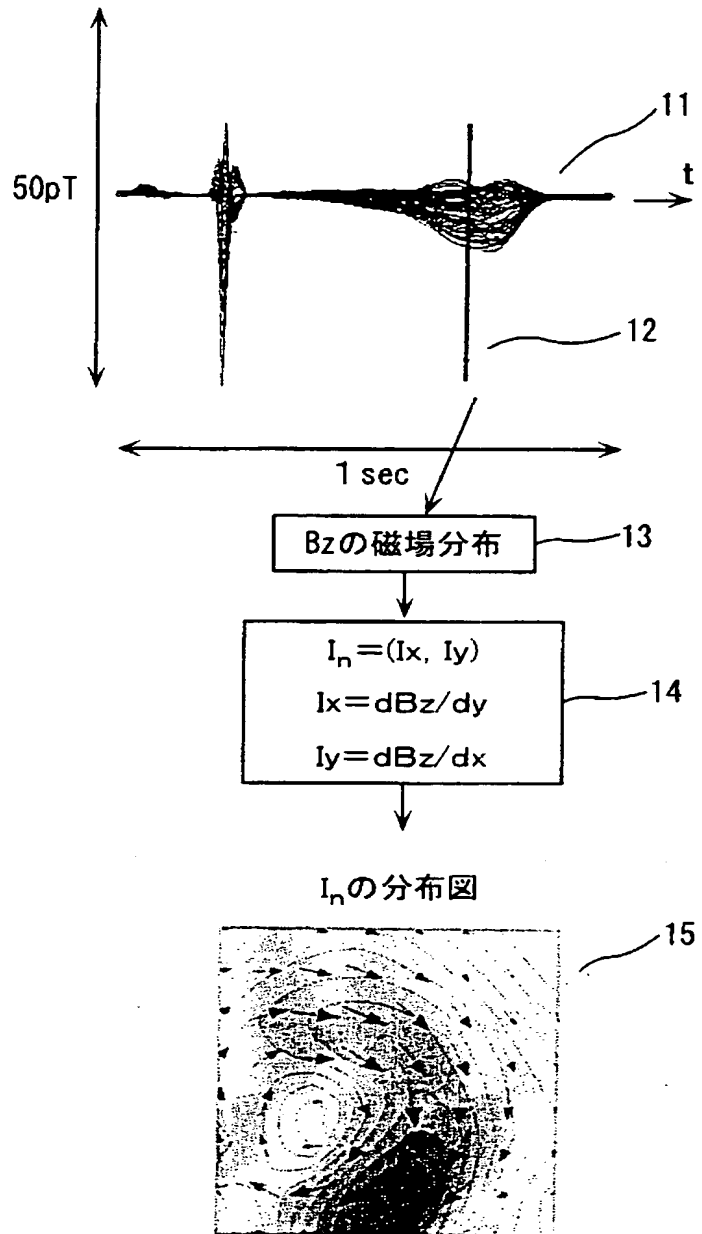
図 3





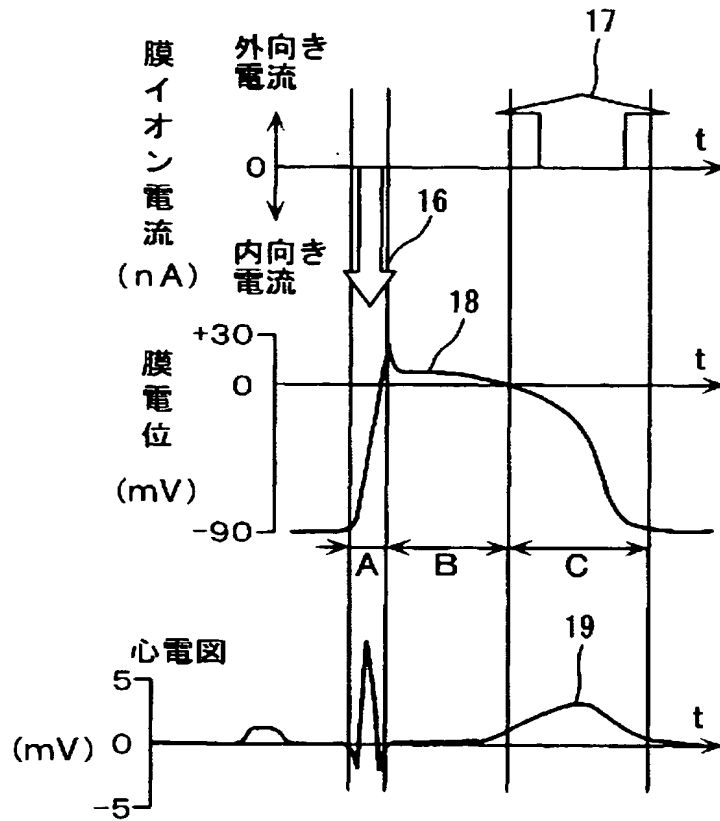
【図 4】

図 4



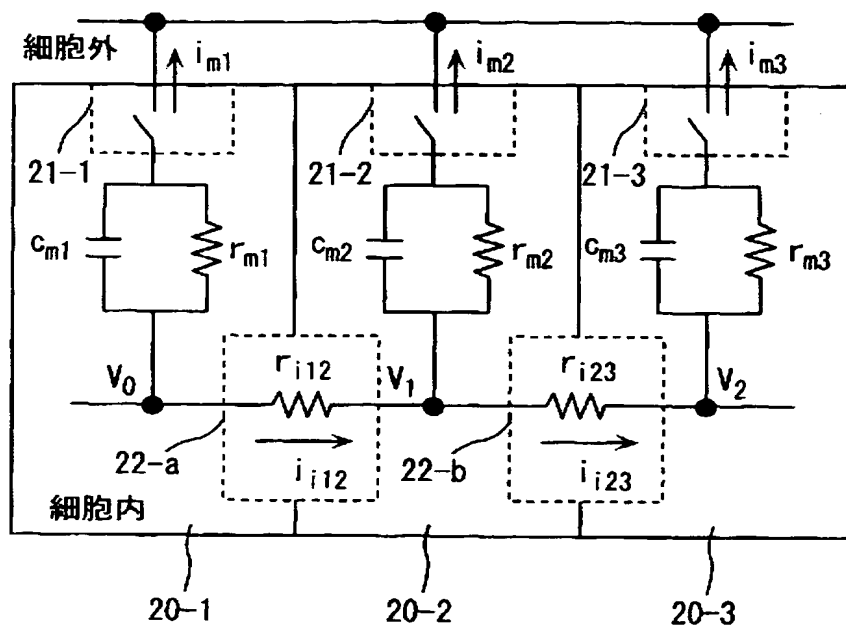
【図 5】

図 5



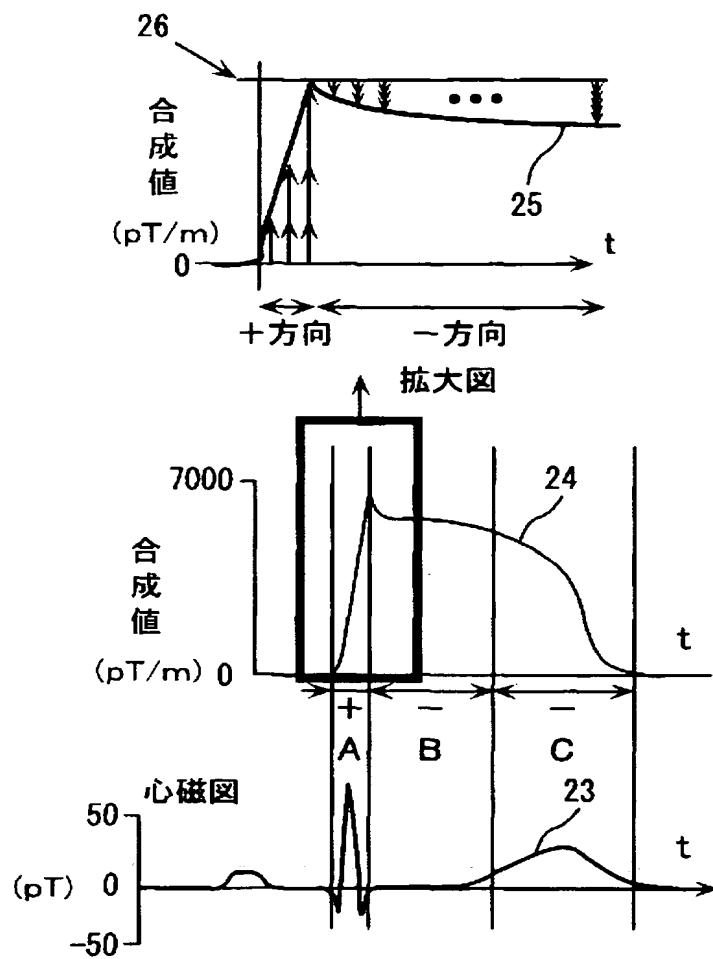
【図 6】

図 6



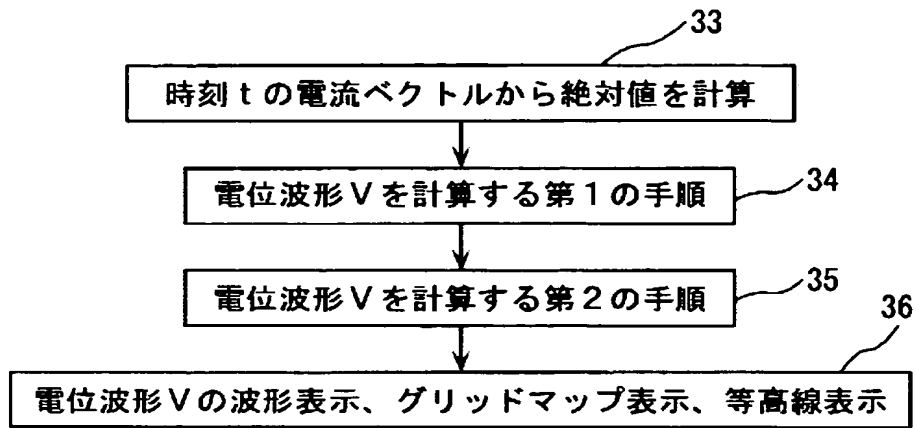
【図 7】

図 7



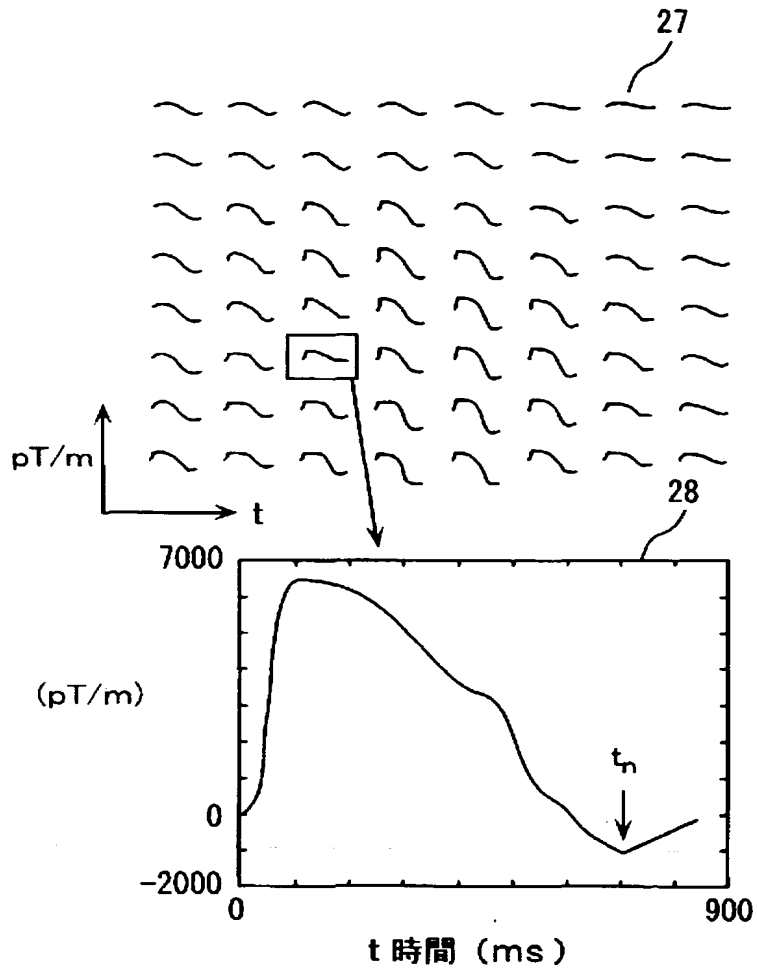
【図 8】

図 8



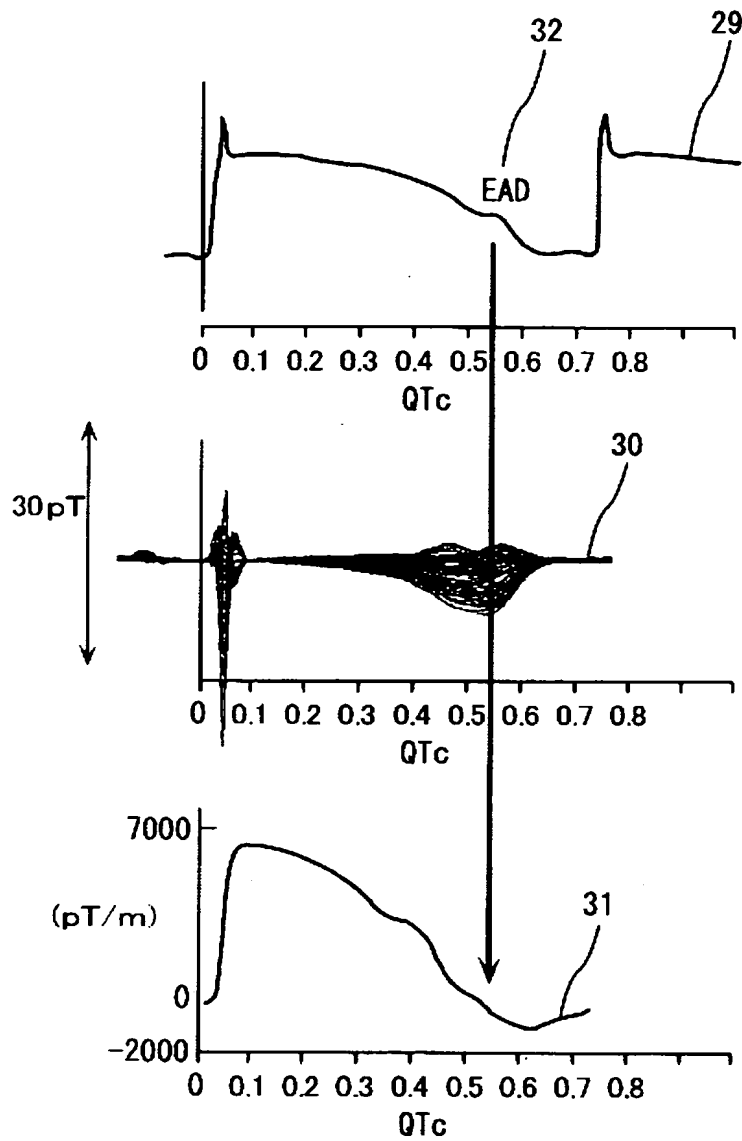
【図 9】

図 9



【図 10】

図 10



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】

非侵襲に心筋細胞の膜電位に対応する電位波形を取得できる生体磁場計測技術を提供する。

【解決手段】

磁束計動作回路 4 と、磁束計動作回路の出力データを収集する手段 5、6 を具備し、時刻  $t$  での電流ベクトルを計算する手段と、電流ベクトルの絶対値  $I_x y$  を計算する手段と、電流ベクトルの絶対値から心臓の脱分極に対応する時間内で電位波形  $V(t)$  を計算する手段と、電流ベクトルの絶対値から心臓の不活性時間帯、再分極に対応する時間帯で電位波形  $V(t)$  を計算する手段とを有する。

【選択図】 図 1



特願 2 0 0 3 - 1 1 4 5 0 8

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [ 5 0 1 3 8 7 8 3 9 ]

1. 変更年月日	2 0 0 1 年 1 0 月 3 日
[変更理由]	新規登録
住 所	東京都港区西新橋一丁目 2 4 番 1 4 号
氏 名	株式会社日立ハイテクノロジーズ